

Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie
(Leiter: Professor St. Kubicki)
der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend

Klinisch-Neurophysiologische Untersuchungen des Einflusses von Psychopharmaka beim Kaninchen

EEG, Somatosensorisch Evozierte Cortikale Potentiale
(SEP), Periphere motorischen Nervenleitgeschwindigkeit
(NLG)

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jörn Greve
aus Hamburg

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548818_0005

Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie
(Leiter: Professor St. Kubicki)
der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend

Klinisch-Neurophysiologische Untersuchungen des Einflusses von Psychopharmaka beim Kaninchen

EEG, Somatosensorisch Evozierte Cortikale Potentiale
(SEP), Periphere motorischen Nervenleitgeschwindigkeit
(NLG)

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jörn Greve
aus Hamburg

Referent : Professor Dr. med. St. Kubicki
Korreferent : Professor Dr. med. D. Bente

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin



Tag der letzten mündlichen Prüfung : 12.1.1976

Bei der Wahl der Thematik, der entsprechenden Fragestellungen und beim Gesamtkonzept dieser Arbeit leitete mich Herr Professor Dr. Götze an. Die Einweisung ins Apparative erfolgte von Herrn Professor Dr. Stölzel. Herr Professor Dr. Fuchs gab wertvolle Hinweise zur statistischen Auswertung. Herr Professor Kubicki schließlich betreute die abschließenden Korrekturen, Sach- und Gliederungsfragen.

Allen Erwähnten danke ich hiermit für Ihre ausdauernde Unterstützung.

I. Einführung und Arbeitsziel	1
II. Material und methodisches Vorgehen	14
III. Ergebnisse	21
IV. Diskussion	31
V. Zusammenfassung	42
VI. Legende (Tab.Ia/b), EEG-Auswertungs- und Beobachtungsprotokolle	43
VII Tabellen	50
VIII.Literaturverzeichnis	58

Andererseits meint KARCZMAR (1971) die Funktion cholinergere Synapsen in etwa eingrenzen zu können. Weitere histo-chemische Untersuchungen der zentralen Synapsen werden neue Zusammenhänge aufzeigen.

Die Haupteigenschaften der hier untersuchten Psychopharmaca und ihr möglicher Wirkmechanismus sollen im folgenden dargestellt werden.

Das hier gewählte Neuroleptikum ("Haloperidol"-JANSSEN) zählt aus pharmakologischer Sicht zu den hochpotenten Substanzen dieser Psychopharmakagruppe (JANSSEN, 1965).

Es steht in seiner Wirkung den Phenothiazin-Derivaten nahe und wird unter anderem zur Behandlung von motorisch unruhigen, produktiven, sowie katatoniformen Bildern des schizophrenen Formenkreises eingesetzt (LEHMANN, 1964).

Im Tierversuch hat es eine gering "kataleptogene" Wirkung, hemmt den Fluchtrefflex aber nicht die Weckreaktion (STILLE, HIPPIUS; 1971).

JANSSEN (1965) diskutiert eine Hemmung bestimmter adrenerger Transmittersubstanzen. Möglich wäre auch eine Auswirkung auf den Serotoninstoffwechsel, da es, wie eigene klinische Erfahrungen zeigen, einen sofortigen Effekt auf LSD-Psychosen hat. LSD ist ein Anticholinergikum, das wie ein "Antiserotonin" wirkt (VALDMANN, 1967).

Die tricyclischen Antidepressiva, von denen hier Amitriptyline ("Laroxyl"-H. La Roche) untersucht wurde, haben ein unterschiedliches Anwendungsspektrum.

KIELHOLZ und POELDINGER (1968) ordnen dieser Substanz aus klinischer Sicht einen gleichanteilig stimmungshebenden, psychomotorisch sedierenden und anxiolytischen Effekt zu.

Im Tierversuch soll dieses tricyclische Antidepressivum zu "Dysphorie" und Agitiertheit führen (HOFFMEISTER, 1969).

STILLE (1968) findet für diese Substanz auch aus elektrophysiologischen Befunden am Kaninchen adrenerge, zentral anticholinerge und auch sedierende Effekte. Insgesamt sollen der Cortex und die Formatio reticularis gehemmt und der Hypothalamus und das Mesencephalon aktiviert werden. Auch A. HERZ (1965) kommt zu ähnlichen Interpretationen. Die Wirksamkeit dieser Substanz bei Psychosen, die durch Anticholinergika ausgelöst werden, wird dadurch nicht genügend erklärt (ITIL und FINK, 1968).

Nach diesen Ausführungen können wir einen Zusammenhang zwischen Einwirkung der Psychopharmaka auf den Chemismus der zentralen Synapsen und den Veränderungen von klinisch-neurophysiologischen Untersuchungsdaten auch beim Kaninchen vermuten.

In dieser Arbeit werden die spontane Hirntätigkeit (EEG), die cortikale Reaktion auf periphere somatosensorische Reize (SEP) und die periphere motorische Nervenleit-geschwindigkeit (NLG) unter der Wirkung der beiden gewählten Psychopharmaka beurteilt und anderen Befunden aus der Literatur gegenübergestellt.

Das EEG gibt Aufschluß über die Aufmerksamkeitslage (BERGER, 1938) und über die cerebralen Reifungs- und Krankheitsprozesse (GIBBS und GIBBS, 1958). Seine Bedeutung für die Klinik hat es auch für die Beurteilung und Prognostik von Intoxikationscomata (KUBICKI et al., 1970).

Wie oben ausgeführt, sollen Psychopharmaka die verschiedenen Hirnstrukturen unterschiedlich beeinflussen. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen Beziehungen zwischen Veränderungen der Oberflächenaktivität nach entsprechender Reizung tieferer Hirnzentren. Eine der Weckreaktion vergleichbare Aktivierung des Cortex ist durch Reizung der Formatio reticularis auslösbar (MORUZZI und MAGOUN, 1949). KLEE (1964) weist unterschiedliche Einzellentladungsraten in der motorischen Rinde nach Reizung der gleichen tiefen Strukturen nach und findet eine Beziehung dieser Entladungsraten zur Oberflächenaktivität. Nach PRIBRAM (1967) ist auch vom limbischen System eine cortikale Hemmung auslösbar, so daß mehrere Kerngebiete die spontane Hirntätigkeit beeinflussen.

Der folgende Versuch einer Literaturübersicht über die EEG-Befunde wurde unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse des Psychopharmakaeinflusses beim Kaninchen vorgenommen.

Das Einordnen der Befunde aus der Literatur und ihre Interpretation wird sowohl durch die verschiedenartige Versuchsanordnung als auch durch die unterschiedliche Auswahl der Psychopharmaka und ihrer Dosierungen erschwert.

Für "Haloperidol" wird sowohl für den Menschen als auch für das EEG des Kaninchen eine Zunahme niedriger Frequenzen sowie das Auftreten paroxysmal aktivierter Gruppen und scharfer Wellen und eine Zunahme von Krampfaktivität bei subtoxischen Dosen berichtet (MÖLLER, 1964; SCARLATO und ROVETTA, 1960). ITIL et al. (1970) weisen auf die extreme Dosisabhängigkeit solcher Effekte hin, so sollen Dosen von 1 mg/kg eher einen Desynchronisationseffekt mit erhöhter burst-Aktivität höherer Frequenzen, höhere Dosen dagegen einen Synchronisationseffekt beim Kaninchen auslösen. Beim Menschen finden sich bei niedrigen Dosen keine sicheren EEG-Veränderungen. Dagegen sind Veränderungen im Schlaf-EEG und bei höheren Dosierungen feststellbar. "Haloperidol" hat entweder keinen abschwächenden oder aber steigenden Effekt auf die arousal-Reaktion im Kaninchen-EEG (STILLE, HIPPIUS; 1971). Daher vermutet ITIL (1970), im Gegensatz zu den vorher dargestellten Befunden (JANSSEN, 1965), für dieses Neuroleptikum sowohl zentral hemmende, als auch stimulierende Komponenten, die dosisabhängig auftreten können.

Von weiteren Unterschieden elektroencephalographischer Befunde unter Neuro- und Thymoleptikatherapie bei psychisch erkrankten Menschen berichtet ITIL (1961) in seiner Vergleichsstudie. Neuroleptika bewirken EEG-Veränderungen, die initialen Schlafphasen ähneln. Die starken Thymoleptika zeigen dagegen einen "Laeovopromazin-Reaktionstyp" mit starker Spannungsminderung und vermehrtem Auftreten höherer Frequenzen.

HOFFMEISTER und BENTE (1965) zeigen in ihrer Gegenüberstellung wie verschieden sich ein Neuroleptikum (Chlorpromazin) und das hier gleichfalls untersuchte Thymoleptikum - Amitriptyline - auf das EEG vom Menschen und ähnlich auch auf das des Kaninchens auswirken können. Die Autoren fanden u.a. für Amitriptyline mit chronisch implantierten Elektroden beim Kaninchen frontal betonte Schlafspindeln und langsamere Wellen.

STILLE (1968) geht speziell auf das Kaninchen-EEG unter tricyclischen Antidepressiva ein und stellt eine Amplitudenerhöhung bei Frequenzerniedrigung fest. Ferner sollen vermehrt Frequenzen über 20 Hz auftreten, die die trägeren Frequenzen überlagern. Im Unterschied zu den Neuroleptika sollen die Thymoleptika die EEG-arousal-Reaktion hemmen.

DOYLE et al. (1968) berichten über EEG-Veränderungen am Kaninchen unter Langzeitapplikation von Psychopharmaka. Dabei wurden neben Phenothiazinderivaten auch zwei tricyclische Antidepressiva (Amitriptyline, Imipramine) verwandt. Alle getesteten Substanzen bewirkten EEG-Veränderungen im Sinne einer Synchronisation (Amplitudenabnahme bei Frequenzerhöhungen), wobei mit steigender Dosis diese Veränderungen bei einem größeren Prozentsatz der Tiere zu registrieren war. Im akuten Experiment wurde die Dosisabhängigkeit zur Blockade des arousal-Effekts im EEG festgestellt. Dabei ließ sich sowohl mit dem Neuroleptikum (Chlorpromazin), als auch mit dem Thymoleptikum (Amitriptyline) eine Blockade erreichen. Die Autoren schließen aus diesen Befunden auf sedierende Komponenten auch des Thymoleptikums.

Aus den referierten Befunden, die sich vor allem auf die spontane Hirntätigkeit beziehen, wäre für "Haloperidol" eher eine Frequenzabnahme zu erwarten (ITIL, 1961), die DOYLE et al. (1968) für andere Neuroleptika nicht bestätigen.

Mehrere Autoren stimmen darin überein, daß das gewählte Thymoleptikum eine Aktivierung auslöst (DOYLE et al., 1968; ITIL, 1961). STILLE (1968) gibt neben dem Auftreten niedriger Frequenzen auch das Auftreten höherer Frequenzen an, die die ersteren überlagern.

Ein Teil der beschriebenen EEG-Veränderungen, wie Synchronisationseffekt oder Hemmung der arousal-reaction, deuten auf eine Beeinflussung tieferer Hirnzentren hin, die ihrerseits auf die Aktivität des Cortex einwirken und die wahrscheinlich unterschiedlich auf die verschiedenen Psychopharmaka reagieren.

Zusammenfassend lassen sich für die Auswertung des Psychopharmakaeinflusses auf die spontane Hirntätigkeit (EEG) des Kaninchens folgende Frage präzisieren:

1. Finden sich bei klinischen Dosierungen des Neuroleptikums "Haloperidol" Frequenzerniedrigungen?
2. Welches Amplituden- und Frequenzverhalten bewirkt das Thymoleptikum Amitriptyline?
3. Kommt es über den verschiedenen Hirnregionen zu unterschiedlichen EEG-Veränderungen?

Das EGG stellt eine relativ grobe Untersuchungsmethode der cerebralen Funktionen dar, daher wurde in dieser Arbeit eine zusätzliche Untersuchungsmethode gewählt, die möglicherweise differenziertere Aufschlüsse über die Erregbarkeit des zentralen Nervensystems gestattet. Eine solche klinisch-neurophysiologische Untersuchungsmethode ist die Ableitung der evozierten cortikalen Potentiale (EP) .

Die klinische Bedeutung dieser Untersuchungsmethode zeigt sich bei neurologisch-diagnostischen Fragestellungen (GIBLIN, 1964; BERGAMINI und BERGAMASCO, 1967) und bei der Beurteilung schwerer Intoxikationen (GÜTTE et al., 1973).

Cortikale Antworten (EP) können durch verschiedene Sinnesreize mit einer Summationstechnik registriert werden. Nach der angewandten Reizqualität unterscheidet man: akustisch evozierte Potentiale (AUD EP), optisch evozierte Potentiale (VEP) und somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP).

Nach der Erregung des Rezeptors wird ein Impuls über die Nervenfasern fortgeleitet. Nach Übertragung in den verschiedenen Schaltstellen ruft dieser Impuls z.B. im Cortex eine meßbare Potentialänderung hervor.

Wegen der relativ einfachen und konstanten elektrischen Reizmöglichkeit wurde hier die Ableitung des somatosensorischen Potentials (SEP) gewählt.

Eine zusammenfassende Interpretation der Cortikalen Antworten gibt ECCLES (1951) in seinem Übersichtsreferat. Danach unterscheidet man eine primäre (narkotikastabilere) Antwort, die wahrscheinlich von postsynaptischen Potentialen ausgelöst wird und rhythmische Nachentladungen bestimmter Dauer aus einer "sich selbst erregenden Neuronen-Kette". Nach LANDAU (1967) ist auch für die primäre Antwort ein Interferenzgeschehen verantwortlich, an dem auch axon-spikes beteiligt sind. Die rhythmischen Nachentladungen werden als ein Prozeß thalamo-cortikaler Beeinflussung spezifiziert. In diese Erregungskreise können auch andere Kerngebiete eingreifen, die dann ihrerseits unterschiedlich von den Psychopharmaka beeinflusst würden.

Auf die Auswirkung von Psychopharmaka auf das EP von Mensch und Tier wird in der folgenden Literaturübersicht eingegangen.

Die cortikale Reizantwort wird z.B. auch von der Aufmerksamkeitslage (FRÖHSTÖRFER, BERGSTRÖM; 1969) verändert und mögliche Veränderungen finden sich auch bei bestimmten psychischen Erkrankungen.

GOFF et al. (1966) beschreiben bei Menschen eine Amplitudenabnahme und Latenzerhöhung im Schlafzustand.

Eine sichere Veränderung des EP bei psychisch Kranken konnten SCHWARTZ und SHAGASS (1964) nicht feststellen. Die Autoren fanden außer einer unsicheren Amplitudenveränderung der 2. negativen Komponente (siehe Abbildung - Gipfel III S.23) keine sichere Veränderung des SEP auch unter Psychopharmakaeinfluß. Bei be-

stimmten psychiatrischen Erkrankungen fanden die genannten Autoren die recoveryfunction (RCF), d.h. die Funktion der Zeit beim Vergleich der cortikalen Antworten auf gepaarte Reize bei graduiertem Zeitintervall, verändert. Daraufhin konzentrierten sich die Untersuchungen dieser Autorengruppe auf die RCF, z.B. bei Depressionen. Die bei solchen Kranken verzögerte RCF soll sich unter Gabe tricyclischer Antidepressiva normalisieren, während sich die RCF bei Gesunden unter Einfluß solcher Psychopharmaka verlängert. Daraus könnte man auf eine primär veränderte Reaktionsweise der verschiedenen Hirnanteile bei psychisch Kranken schließen, was auch durch Studien des optisch evozierten Potentials (VEP) bei manisch-depressiven Patienten, die z.B. in den depressiven Phasen verlängerte Latenzen zeigen, wahrscheinlich gemacht wird (ASSAEL, 1965).

Nicht nur die Vigilanz und möglicherweise psychiatrische Zustandsbilder verändern das EP, sondern auch Narkotika und Sedativa: "Valium" (Diazepam) reduziert nach BROUGHTON et al. (1966) beim Menschen die Amplitude des EP um 40 %, diesen Befund bestätigen BERGAMASCO (1967) und auch KARNAHL et al.(1972).

Verschiedene Autoren gehen auf die Befunde unter Neuroleptika ein: Bei CIGANEK (1959) bleibt das VEP unter Largactil ("Megaphen") beim Menschen unverändert. SALETU et al. (1971) finden dagegen nach Gabe verschiedener Neuroleptika beim SEP des Menschen eine leichte Latenzerhöhung für die frühen Gipfel (peaks). Für die späteren Peaks geben die Autoren eine Amplitu-

denabnahme an. Ähnliches berichten KARNAHL et al. für das Aud. EP.

Tierexperimentell finden KUBICKI et al. (1970) beim Neuroleptanalgetikum Fentanyl deutliche Latenzverlängerungen und Amplitudenabnahmen für die späteren Komponenten. Diese Untersuchungen wurden an Kaninchen durchgeführt.

Die RCF für das SEP verlängert sich bei Katzen unter Barbituratgaben erst bei höheren Dosen, wie SCHWARTZ et al. (1962) nachweisen. Das Neuroleptikum Chlorpromazin soll zu keinen pharmokospezifischen Veränderungen des SEP führen.

STILLE (1965) stellt ein Amplitudenanstieg der cortikalen Antworten auf N.ischiadicus-Reize beim Kaninchen nach Gabe tricyclischer Antidepressiva fest. Die gleichzeitige Hemmung der cortikalen Nachschwankungen bei subcortikaler Reizung, die erhöhte cortikale Krampfschwelle und die Hemmung der Extensionskrämpfe nach entsprechender Reizung führt der Autor insgesamt auf eine Hemmung der cortikalen Neurone zurück.

Aus dem Berichteten lassen sich die Untersuchungsziele bei der Auswertung des SEP in folgende Fragen zusammenfassen:

1. Finden sich psychopharmakabedingte Amplitudenänderungen?
2. Wird die sogenannte 2. negative Komponente nach Psychopharmakagabe verstärkt vorgefunden?
3. Lassen sich psychopharmakabedingte Latenzverschiebungen feststellen?

4. Lassen die möglichen Ergebnisse Rückschlüsse zu, die für eine unterschiedliche psychopharmakologische Beeinflussung der einzelnen Hirnstrukturen sprechen könnten?

Nicht nur Hirn und Rückenmark, sondern auch peripher gelegene Anteile wie die motorischen und sensiblen Nerven können durch endo- oder exogene Noxen beeinflußt werden (GÖTTE, 1970). Als ein neurophysiologisches Kriterium bei der Beurteilung des Zustandes des peripher-motorischen Neurons wird neben der Registrierung der Aktionspotentiale der versorgten Muskeln die Messung der peripheren Nervenleitgeschwindigkeiten angewendet. Die Bestimmung der Leitgeschwindigkeit des peripheren Nerven (NLG) wurde bereits 1850 von HELMHOLTZ durchgeführt.

ERLANGER und GASSER (1927) finden bei Froschnerven eine vom Faserdurchmesser abhängige Nervenleitgeschwindigkeit. Das über den intakten Nerven abgeleitete Aktionspotential resultiert aus der Anzahl und Art der beteiligten Neuronenfortsätze, deren Durchmesser ihre Leitgeschwindigkeit bestimmt. Ferner wird eine Temperaturabhängigkeit der NLG festgestellt.

EICHLER (1937) überträgt diese Messungen auf den lebenden Menschen und registriert bei verschiedener Reizintensität Reizantworten, die sich in Form und Latenz unterscheiden und die er verschiedenen Fasersystemen der Nerven zuordnet. Er glaubt mit dieser Methode zwischen den Empfindungsqualitäten differenzieren zu können.

Diese Aussagen einschließlich ihrer Konsequenzen sind nach JUNG (1953) jedoch weitgehend spekulativ.

BUCHTHAL und ROSENFALCK (1966) stellen fest, daß die Reizschwellen für das sensorische Nervenaktionspotential altersabhängig sind. Die gemessene NLG für die verschiedenen Nerventypen unterscheidet sich nur unwesentlich und liegt durchschnittlich bei 70 m/sec. im gemischten Nerven des Menschen.

Bei Temperaturschwankungen, Erholung nach einem lokalanaesthetischen Block, Neuropathien und in höherem Alter sowie auch in Abhängigkeit von der Ableitelokalisation verzeichnen die Autoren eine größere zeitliche "Dispersion": Das erhaltene Antwortpotential wird mehrgipfelig. Daraus schließen die Autoren auf eine unterschiedliche Ansprechbarkeit der jeweiligen Fasersysteme auf Noxen, Temperatur oder sonstige Alternationen.

Somit können, Temperaturunterschiede, Lokalanaesthetika, exogene Noxen und wie HOPF (1968) nachweist auch Antikonvulsiva die NLG beeinflussen. Nach VALDMAN (1967) erscheint ein peripherer Angriffspunkt für Analgetika und auch für Psychopharmaka unwahrscheinlich.

Eine synoptische Betrachtung des klinischen Verhaltens der Versuchstiere, ihrer EEG-Veränderungen, der der cortical evokierten Potentiale und der peripheren Nervenleitgeschwindigkeit sollte unter Umständen gewisse Rückschlüsse auf den Angriffspunkt der angewendeten Substanzen ermöglichen.

Dabei wurde 10 Tieren "Haloperidol" und 12 Tieren "Laroxyl" unter den gleichen Versuchsbedingungen verabfolgt, um eventuell vorhandene unterschiedliche Reaktionsweisen in den neurophysiologischen Untersuchungsergebnissen finden zu können.

II. Material und methodisches Vorgehen.

Unter Verwendung eines Lokalanaesthetikums wurde den Kaninchen (insgesamt 25 Tiere beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 2,5 - 4,9 kg) das Kalottenperiost freipräpariert und entfernt. Danach ließen sich unter Orientierung an der Koronarnaht Bohrkanäle für eine beidseitige parietale und parieto-occipitale Elektrodenlokalisation anlegen. Bei der Präparation war die Situation durch die entsprechenden blutreicheren Bezirke lediglich beim Anlegen des re. temporalen Bohrlochs erschwert. Der Knochen wurde bis zur Lamina interna durchbohrt, eine Silberschraube von 1,2 mm Durchmesser eingedreht, die Verletzungsstelle getrocknet und danach die Elektroden mit "Paladur" (r) fixiert.

Die Art des Vorgehens entspricht der von SCHAFER und KUBICKI (1965) angegebenen Methode zur Dauerimplantation. Es konnte damit ein Langzeitexperiment durchgeführt werden, das klinischen Bedingungen einer Psychopharmakalangzeittherapie näher kommt als das akute Experiment, wie es DOYLE et al. (1968) ebenfalls fordern.

Die Lage der Bohrlöcher wird aus der beigefügten Abbildung ersichtlich.



Nach W. KRAUSE (1884). Pfeile: Projektion der parietalen und parieto-occipitalen Elektroden, Kreuz: re. temp. Elektrode.

Die Lokalisation der parietalen Elektroden ergab sich aus den Beobachtungen von KORNMOELLER (1937) und LONGO (1962), d.h. die parietalen Elektroden wurden praecentral und central über dem sogenannten primären sensorischen und über dem motorischen Areal implantiert. Die temporale Elektrodenlokalisation entspricht nach LONGO (1962) weiteren somatosensorischen Assoziationsgebieten (II).

Die Richtigkeit des präparatorischen Vorgehens und die Lage der Elektroden zu den beschriebenen Hirnregionen konnten in einer Kontrollsektion bestätigt werden.

Von den so implantierten Elektroden erfolgte die Ableitung des EEG und der evozierten Potentiale (SEP). Der gemessene elektrische Widerstand der Elektroden zueinander überschritt in keinem Fall den Wert von 15 kOhm.

Das EEG selbst wurde mittels eines Elektroencaphalographiegeräts der Firma SCHWARZER verstärkt und aufgezeichnet.

Zur Erzeugung des evozierten kortikalen Potentials wurden die Tiere an der li. Hinterpfote oberhalb des Sprunggelenks mit perkutan eingeführten Nadelelektroden elektrisch gereizt. Die Reizstellender Elektroden hatten einen Abstand von ca. 10 mm, sie erhielten eine Farbstoffmarkierung.

Zur elektrischen Reizung wurden Rechteckimpulse von 0,2 msec. Dauer und einer konstanten Spannung von 15 Volt benutzt. Die Reizfrequenz betrug 1 Hz.

Die Abnahme des SEP erfolgte über der kontralateralen (rechten) Hemisphäre. Dabei kamen gleichzeitig 2 Reizantworten zur Summation, und zwar als Ableitung I zwischen der parietalen und der parieto-occipitalen Elektrode und als Ableitung II zwischen parieto-occipitaler und temporaler Elektrode.

Zur Verstärkung des evozierten corticalen Potentials diente ein DISA-2-Kanal-Elektromyograph 14 CO 2 mit einem Frequenzbereich zwischen 0,5 und 500 Hz. Die so verstärkten Potentiale wurden durch einen Average-Computer CAT 400 B der Firma MNEMONOTRON gemittelt. Zur Auswertung wurde das evozierte Potential auf einen XY-Schreiber der Firma MOSLEY ausgegeben. Die Analysezeit auf dem Averager betrug grundsätzlich 125 msec. Für eine gut sichtbare Reizartefaktaufzeichnung wurde durch geeignete Erdung gesorgt.

Die Verstärkung der beiden Kanäle lag bei 70 $\mu\text{V}/\text{cm}$ oder seltener bei 150 $\mu\text{V}/\text{cm}$ - je nach der individuellen Potentialgröße auf dem Bildschirm. Beim Einzeltier blieb die Verstärkung jedoch konstant. In der Regel genügte die Summation von 100 Reizantworten. In Ausnahmefällen mußten 120 Reizungen durchgeführt werden. Auch dieser Parameter unterlag beim einzelnen Tier während der Versuchsserie keiner Veränderung.

Zur Messung der peripheren motorischen Nervenleitgeschwindigkeit wurde auf die Volarfläche der linken Hinterpfote nach entsprechender Rasur eine bipolare Oberflächen-elektrode mit 2 Ableitenäpfen von 0,8 cm Durchmesser im Abstand von 2,5 cm zueinander aufgesetzt und mit einem elastischen Band fixiert.

Die Reizung des N. tibialis bzw. des N. ischiadicus erfolgte mit einer Oberflächenreizelektrode distal einmal kurz oberhalb des Sprunggelenks und einmal proximal entweder paravertebral neben der Lendenwirbelsäule oder etwas mehr distal in Hüftgelenksnähe. Der Abstand (s) der beiden Reizstellen voneinander wurde in cm ausgemessen und die Latenzzeiten (t) in msec. der durch entsprechende Reizung erzeugten Muskelaktionspotentiale wurden bestimmt.

Aus diesen Werten war es möglich, die Nervenleitgeschwindigkeit nach folgender Formel zu berechnen:

$$NLG = \frac{s \text{ (cm)} \times 10}{t \text{ (prox.)} - t \text{ (dist.)}} \left[\frac{\text{m}}{\text{sec}} \right]$$

Die so berechneten Werte wurden tabellarisch erfaßt und zur statistischen Auswertung in den oben erwähnten Rechner eingegeben (siehe Tabelle IV des Auswertungsanhangs S.56).

Die Messung der peripheren Nervenleitgeschwindigkeit erfolgte ebenfalls mit einem 2-Kanal-Elektromyographen der Firma DISA 14 C0 2, der mit einer Latenzmesseinheit ausgestattet war. Als elektrische Stimuli dienten Rechteckimpulse von 0,2 msec. Dauer eines Reizgenerators der Firma DISA ("Ministim"). Die Form des Aktionspotentials konnte auf dem Kathodenstrahl-oszillographenbildschirm beurteilt werden.

Von 25 untersuchten Kaninchen wurde 10 Tieren "Haloperidol" und 12 Tieren "Laroxyl" appliziert. 3 Tiere blieben ohne Psychopharmaka und dienten der Kontrolle ("Leertiere").

Die Auswahl der Psychopharmaka erfolgte nach Gesichtspunkten ihrer klinischen Bedeutung und Anwendungshäufigkeit.

Die durchschnittliche klinische Dosierung des Neuroleptikums "Haloperidol" liegt beim Menschen etwa bei $3 \times 3-5$ mg/die, dem entsprach für das Tierexperiment eine Tagesdosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht. Diese Menge wurde einmal am Tag intramuskulär verabreicht.

Als Thymoleptikum stand das klinisch angewendete Amitriptyline ("Laroxyl" H.-La ROCHE) zur Verfügung. Die durchschnittliche klinische Dosierung liegt hier bei $3 \times 25-50$ mg/die. Beim Tierversuch wurde eine Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht täglich gewählt. Die Applikationsart und -folge entsprach der des angewendeten Neuroleptikums.

Mit der beschriebenen Elektrodendauerimplantation, den geschilderten instrumentell-apparativen Voraussetzungen, sowie der Applikationsart und -folge der Psychopharmaka war die Möglichkeit geschaffen, ein Langzeitexperiment durchzuführen.

Im Einzelnen wurde, wie folgt, vorgegangen:

EEG-Ableitung, Aufzeichnung des evozierten kortikalen Potentials und Bestimmung der peripheren motorischen Nervenleitgeschwindigkeit wurden grundsätzlich gleichzeitig vorgenommen.

10 Tage nach Elektrodenimplantation konnten an zwei aufeinander-

folgenden Tagen die ersten Werte ohne Psychopharmaka-Anwendung ("Leerwerte") erstellt werden. Die Pause von 10 Tagen war notwendig, um evtl. durch die Elektrodenimplantation bedingte cerebrale Störungen abklingen zu lassen.

Kaninchen, die eine Allgemeinveränderung oder Herdschädigung im EEG zeigten, wurden aus dem Untersuchungsmaterial ausgeschlossen. Nach Abnahme der Leerwerte kamen die oben angegebenen Psychopharmaka für die Dauer von maximal 6 Wochen zur Anwendung.

Die Abnahme der neurophysiologischen Daten fand erstmalig 24 Stunden nach der ersten Pharmakainjektion statt. Weitere Ableitungen und Messen der NLG folgten nach 1 Woche, nach 3 Wochen und nach 6 Wochen.

Bei der Beurteilung der Spontan-EEG-Kurven fanden folgende Kriterien besondere Berücksichtigung:

- die Grundfrequenz,
- die durchschnittliche Amplitudenhöhe in $\mu\text{V/cm}$,
- das Auftreten steiler Potentialabläufe,
- gruppenförmig aktivierte Dysrhythmien,
- sowie mögliche Seitendifferenzen-

alles im Vergleich zu den vorher erstellten Ausgangs- oder Leerwerten.

Die Dauer der EEG-Aufzeichnung betrug mindestens 10 Minuten.

Mit diesem Vorgehen konnten die im Abschnitt I (Einführung) gestellten Fragen hinreichend beantwortet werden (siehe auch Tabelle Ia und Ib des Auswertungsanhangs S.50/51).

Die Fragestellung für die Auswertung des SEP wurde in der Einleitung ebenfalls festgelegt.

Nach Ausschreiben auf dem XY-Schreiber erfolgte die Beurteilung der erhaltenen Antwortpotentiale nach folgenden Kriterien:

Amplitudenveränderungen,

Formänderungen der Einzelkomponenten,

Latenzverschiebungen der jeweiligen Peaks -

im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Dazu wurden für jeden Ableitezeitpunkt jeweils mindestens 3 gemittelte SEP -Kurven aufgezeichnet, so daß für das Einzeltier mindestens 18 SEP - Kurven bei der Auswertung zur Verfügung standen.

Später wurden insbesondere die Latenzwerte der einzelnen Peaks tabellarisch erfaßt und zur weiteren statistischen Verrechnung in einen Rechner NOVA 1200 eingegeben(siehe Tabelle II und Tabelle IIIa und IIIB des Auswertungsanhangs S.54/55).

Somit konnten die unterschiedlichen Auswirkungen der angewandten Psychopharmaka in Bezug zu den Leer- oder Ausgangswerten bei jedem einzelnen Tier gesetzt werden, und außerdem konnten die klinisch-neurophysiologischen Daten der beiden mit unterschiedlichen Psychopharmaka behandelten Tiergruppen untereinander verglichen werden. Das Gleiche galt für die NLG - Messungen.

Die aus den Ergebnissen entstehenden statistischen Fragen werden im folgenden Kapitel ausführlich behandelt.

III. Ergebnisse.

a) Allgemein klinisch:

Bei den Tieren, denen "Haloperidol" verabreicht worden war, ließ sich kein vermehrter Muskeltonus, keine insgesamt veränderte Motilität und keine verstärkte Salivation feststellen.

Nur 4 von den 12 mit "Laroxyl" behandelten Tieren zeigten im Verlauf des Untersuchungszeitraums aggressiveres oder motorisch unruhigeres Verhalten(siehe Auswertungsprotokolle S.46-49).

b) EEG:

Wie aus den Auswertungstabellen I a und I b des Anhangs ersichtlich wird, trat bei keinem der Tiere nach sechswöchiger Anwendung der Psychopharmaka eine signifikante Änderung der Amplitudengröße auf. Auch die Grundfrequenz, die etwa bei 6 Hz lag, zeigte keine signifikante Änderung(1. Zeile der Rechtecke Tab. Ia/b S.50/51). Bei 3 von 10 mit "Haloperidol" behandelten Tieren oder bei 6 von 33 unter "Haloperidol"-Einwirkung vorgenommenen Ableitungen (Kaninchen 1 nach 1 und 3 Wochen; Kaninchen 14 nach 24 Stunden; Kaninchen 15 nach 24 Stunden, 1 und 3 Wochen) finden sich temporal betonte Spindelbildungen.

Die temporal betonte Spindelbildung läßt sich bei keinem der mit "Laroxyl" behandelten Tiere nachweisen, findet sich aber auch bei einem der "Leertiere" (Kaninchen 7 nach 6 Wochen), so daß eine sichere Aussage nicht möglich erscheint.

Gruppenbildungen hingegen waren bei allen untersuchten Tiergruppen zu registrieren - allein bei 8 von 18 EEGs, die von den "Leertieren" abgeleitet wurden. (Zeichen "g" der Auswertungstabellen I a und I b)

e) Somatosensorisch Evozierte Cortikale Potentiale:

Das SEP zeigte unter Einwirkung der angewendeten Psychopharmaka keine sichere Änderung der Amplitudenhöhe (siehe folgende Abbildung). Keiner der registrierten Gipfel wurde unter Psychopharmakaeinfluß verstärkt abgeschwächt.

Zwischengipfel zeigten sich in wechselnder Ausprägung auch ohne Psychopharmakaapplikation (siehe -X- der Abbildung zwischen Peak III und IV der Ableitung II-untere Kurve).

Bei Auswertung des Gesamtkollektivs entsprachen die gefundenen Latenzen, die aus dem zeitlichen Abstand der jeweiligen Kurvenumkehrpunkte zum Beginn des Reizimpulses gemessen wurden, in etwa den Angaben von KUBICKI und STÖLZEL, deren Werte ohne Pharmakaeinfluß errechnet wurden. Die eigene Tabelle II zeigt im Vergleich zur Tabelle II a (KUBICKI et al.-unveröffentlicht) lediglich etwas kürzere absolute Latenzen, wobei auch die Latenzzeiten unter Psychopharmakaeinfluß bei der eigenen Berechnung dieser Werte mit einbezogen wurden.

— eine Elektrode

..... 24 Stunden nach "laroxyl"-Medikation

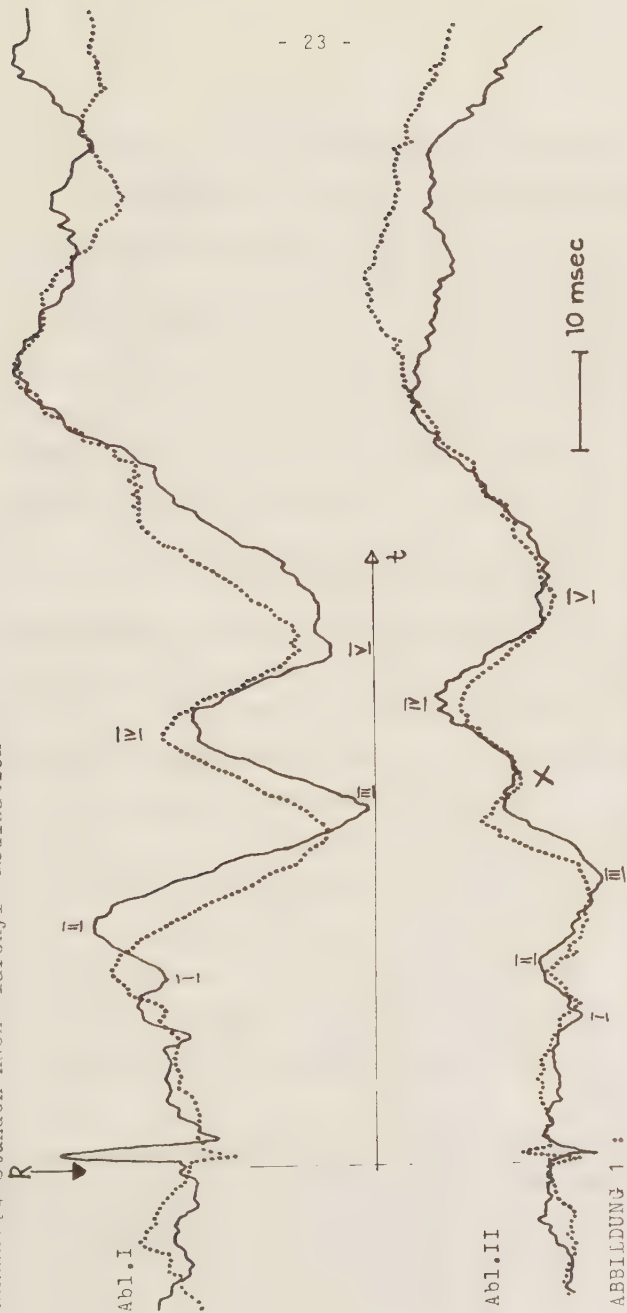


ABBILDUNG 1 :

Somatosensorisch evozierte kortikale Potentiale der rechten Hemisphäre vor und nach Psychofarmaka-Applikation (Hase 60).

Geräteart: 70 uV/cm, 100 Reize à 15 V li. Hinterpfote - 0.2 msec Dauer ; 125 msec Analysezeit

Abl.I : praecentral-centrooccipital ; Abl.II : Temporal-centrooccipital

Im weiteren Vergleich der Normwerte fällt auf, daß auch die Standardabweichungen dieser Latenzen mit denen von KUBICKI et al. (maximal 162 Meßwerte pro Peak) annähernd übereinstimmen, obwohl das hier vorliegende Ergebnis (Tabelle II -ca.400 Meßwerte pro Peak) aus einer wesentlich größeren Wertmenge gewonnen wurde. Die Zahlen der Standardabweichungen korrelieren ferner mit denen, die CIGANEK (1969) für das optisch evozierte Potential des Menschen gefunden hat. Auffällig ist, daß die Standardabweichungen der Latenzen umso größer werden, je größer der zeitliche Abstand des Peaks zum Reizimpuls ist. Die sich daraus ergebende Problemstellung wird in der Diskussion aufgegriffen.

Bei der Auswertung der Latenzen der SEP- Kurvenumkehrpunkte unter psychopharmakaeinwirkung im Vergleich zu den Leerwerten schienen sich Latenzverschiebungen zu ergeben, die aber unter Berücksichtigung der Latenzunterschiede auch der Leerwerte untereinander nicht sicher zu beurteilen waren. Außerdem könnten in Anbetracht der hohen Latenzstandardabweichungen vermeindliche Verschiebungen zu den Latenzen der Leerwerte diese innerhalb normaler Streubereiche liegen.

Aus diesem Grunde wurden die gewonnenen Werte in einen Rechner eingegeben, um eine Tendenz zur Verschiebung der Latenzen absichern zu können und um eine statistische Auswertung (siehe folgender Abschnitt) zu ermöglichen.

Unabhängig von der Psychopharmakaeinwirkung erfolgte die Auswertung der evozierten Potentiale nach dem Umkehrpunkt eines zu einer gedachten Nulllinie (Parallele zur Achse "t" der Abb.) befindlichen Maximums. Aus dem Abstand der Senkrechten zur Achse "t" der Abbildung ließ sich die Latenz der Maxima zum Triggerimpuls "R" bestimmen (125 msec Analysezeit entsprachen 25 cm Schreiblänge des XY-Schreibers).

Bei der Bewertung der Kurvenumkehrpunkte tauchten mit gewisser Regelmäßigkeit Zwischenwerte auf, so daß eine Auswertung nach den Kriterien der Polarität der Maxima durch auftauchende Zwischengipfel erschwert war. Das Kreuz(X) in der Abbildung weist auf einen dieser Zwischengipfel hin.

Da diese Zwischenwerte sich bei einer großen Zahl der ausgewerteten Kurven fanden und eine gewisse Gesetzmäßigkeit zeigten, die einer Überprüfung wert erschien, wurden auch diese Werte unabhängig von ihrer Polarität tabellarisch erfaßt und ebenfalls hinsichtlich ihrer Abweichung zu den Leerwerten und in ihrer Häufigkeitsverteilung statistisch berechnet(Beispiel s. letzte Abbildung des Auswertungsanhangs S. 57).

Über die Bedeutung dieses Auswertungsweges kann keine sichere Aussage gemacht werden. Als mögliche Arbeitshypothese wird diese der Variabilität des EPs möglicherweise entsprechendere Bewertungsmethode im Abschnitt IV zur Diskussion gestellt.

d) Statistische Auswertungen:

Aus den Latenzwerten der Einzelpeaks nach Pharmakaapplikation (PI) konnte die relative Abweichung(DP) zum Mittelwert der Leerwerte (PL) errechnet werden.

$$DP = \frac{PI - PL}{PL}$$

DP x 100 wäre die Abweichung in % zum Leerwert unter Psychopharmakaeinwirkung. PI bezeichnet die Latenz, die zum Mittelwert s. o. (PL) in Bezug gesetzt wird, z. B. 24 Stunden nach Pharmakaapplikation(s. Tabelle III a und III b sowie Graphik S. 28).

Diese relativen Abweichungen schwankten nach beiden Seiten im Vergleich zum Mittelwert der Leerwerte $\overline{PL}$.

Um zu prüfen, ob eine generelle Tendenz zur Verkürzung oder Verlängerung der Latenzen vorhanden war, wurde der Vorzeichentest nach DIXON und MOOD (SACHS, 1972) durchgeführt. Unter Zugrundelegung einer Vertrauensgrenze von 95 % konnte eine generelle Tendenz für eine Anzahl von Latenzverschiebungen zu den Leerwerten gesichert werden.

Für die Serie mit dem Neuroleptikum "Haloperidol" ließ sich nur für P I dieser Serie eine Tendenz zur Verlängerung der Latenzzeiten über den Gesamtbeobachtungszeitraum feststellen (siehe Tabelle III a).

Dagegen zeigte bei der entsprechenden Auswertung für die Versuchsserie mit Laroxyl die durchschnittliche Abweichung ($\overline{DP}$) aller Tiere dieser Serie bei P I, P III, und auch P IV eine sichere Tendenz zur Verkürzung der Latenzzeiten (siehe auch Tabelle III b).

Um zu vergleichen, wieweit die Latenzzeiten der einzelnen Peaks nach Haloperidol- und Laroxylapplikation differente Tendenzen zeigen, wurde der WILCOXON-Test (SACHS, 1972) für die jeweiligen Kurvenumkehrpunkte oder Peaks I - IV des evolierten Potentials durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Auswertungs-Tabelle (WILCOXON-Test)

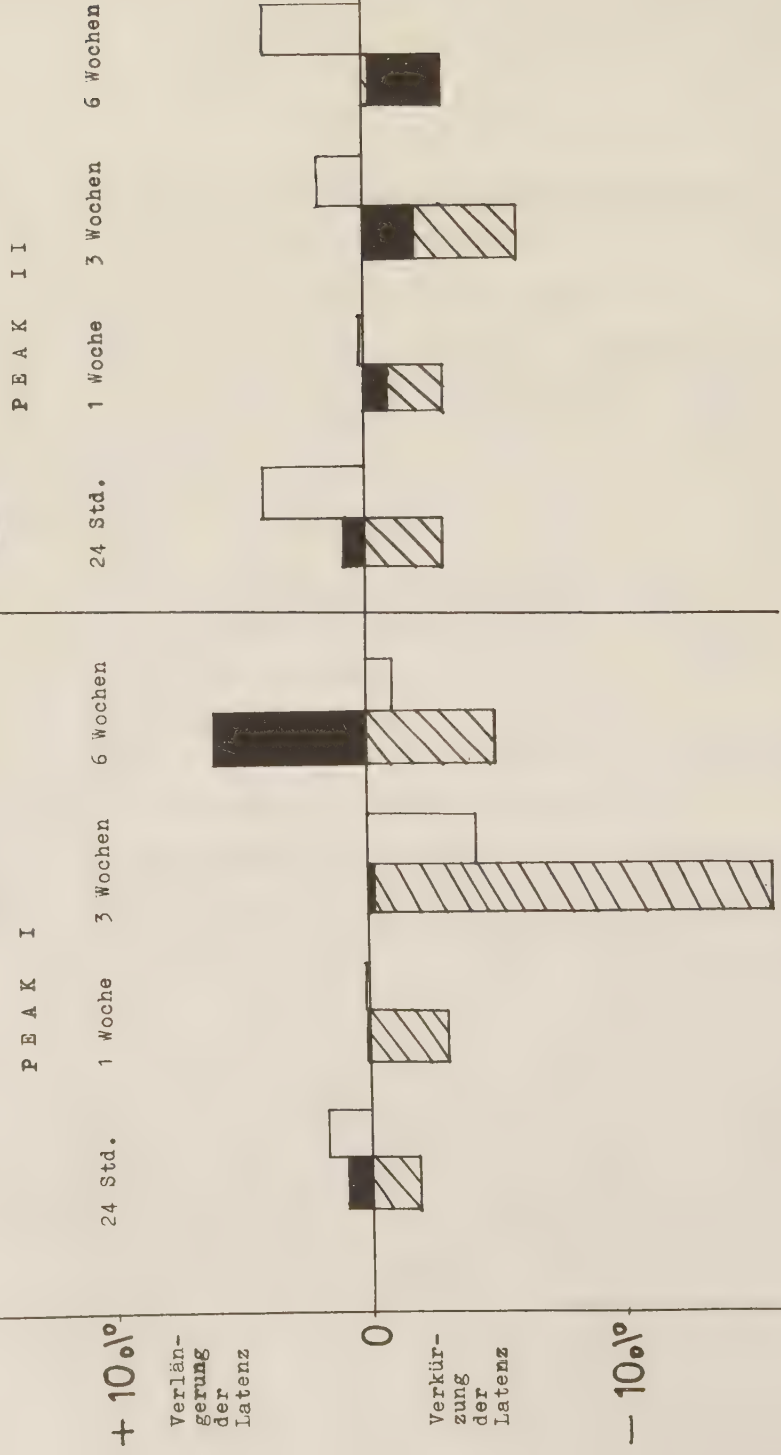
	P I	P II	P III	P IV
R_1 (Halop.) Rang- zahlensumme	100	91	100	83
U_1 Prüfgr.	0	9	0	17
R_2 (Lar.)	36	45	36	53
U_2	64	55	64	45
Z	3.34	2.42	3.34	1.58
Approx. (P)	(0.03)	(0.8)	(0.03)	(6.0)

Daraus ist zu entnehmen, daß signifikante Unterschiede auf dem 95 %-Niveau für Peak I und Peak III beobachtet werden konnten, wenn man die unterschiedliche Auswirkung auf die Latenzverschiebungen unter "Haloperidol"- und "Laroxyl"-Einfluß gegenüberstellt.

Dieses mit statistischen Methoden belegte Ergebnis läßt sich teilweise auch aus der abgebildeten Graphik S. ablesen.

Es zeigt sich hier, daß für Peak I und II der Ableitung I (parietal gegen parieto-occipital) ein Maximum der durchschnittlichen Abweichungen in % während der 3. Woche nach "Laroxyl"-Einwirkung zu finden ist (16% bei Peak I ; 6 % bei Peak II Verkürzung der Latenzen zu den Leerwerten).

VERSCHIEBUNG DER PEAKLATENZEN (PI und PII Abl.I) in Prozent der Abweichung zum Leerwert dp.100 über den Gesamtbeobachtungszeitraum unter "IAROXYL"(12 Kaninchen), "HALOPERIDOL"(10 Kaninchen) und 3 Kaninchen ohne Medikamente



Für die Ableitung II (parieto-occipital gegen temporal) ergeben sich im Vergleich zur Ableitung I unterschiedliche Resultate: Aus Tabelle IIIb S.55 ist zu erkennen, daß bei der Ableitung des SEP gegen temporal ein Maximum der Abweichungen im Sinn einer Latenzverkürzung bereits nach 24 Stunden für alle Peaks vorhanden ist (16 bzw. 14% für Peak I und Peak II).

Inwieweit ein solches Ergebnis für eine unterschiedliche Auswirkung von "Laroxyl" in den verschiedenen Rindenschichten oder tieferen Zentren spricht, wird zu diskutieren sein.

Eindeutig wird auch durch die Graphik veranschaulicht, daß die Latenzabweichungen der Serie "Haloperidol" wie die der pharmakafreien Serie (Leertiere) um die angenommene Nulllinie (Ausgangswerte) dieser Darstellung schwanken, und daß eine Tendenz zur Verkürzung der Latenzen (unterhalb der Nulllinie) für alle Werte der Serie "Laroxyl" (schraffierte Säule) zutrifft.

e) Periphere motorische Nervenleitgeschwindigkeit:

Bei den Ausgangswerten wurde eine durchschnittliche NLG im Bereich des N. ischiadicus bzw. N. tibialis von ca. 40 m/sec gefunden. Der kleinste gemessene Wert lag bei 28,4 , der höchste bei 58,8 m/sec . Die Standardabweichung für das Gesamtkollektiv lag mit 2,81 relativ hoch.

Diese beträchtliche Schwankungsbreite ist durch die beim

Kaninchen relativ kurze zur Verfügung stehende Distanz der Reiz- bzw. Ableitestellen und durch die Schwierigkeiten bei der perkutanen Reizung zu erklären.

Ergebnisse siehe Tabelle IV S. 56 .

Auch die erhaltenen NLG-Werte ohne Psychopharmakaeinwirkung wurden mit denen nach Psychopharmakaaapplikation verglichen. Für die Verschiebungen wurde der Schnelltest nach DIXON und MOOD (SACHS, 1972) angewendet. Die Abweichungen der Werte lagen außerhalb der zulässigen Vertrauensgrenzen. Eine sichere Tendenz zur Erniedrigung oder Erhöhung der peripheren Nervenleitgeschwindigkeit ist demnach weder für das Einzeltier, noch für das Gesamtkollektiv festzustellen.

Eine Veränderung der Form des Aktionspotentials auf dem Bildschirm war nach Psychopharmakaeinwirkung nicht zu registrieren.

IV. Diskussion.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, über den möglichen Angriffspunkt und die Wirkweise der angewendeten Psychopharmaka Aufschlüsse zu erhalten und die gefundenen Ergebnisse mit denen der genannten Literatur zu vergleichen.

Wie STILLE und HIPPIUS (1971) ausführen, ist bei den angewandten Dosierungen keine "kataleptogene" Wirkung unter "Haloperidol" - Einfluß zu erwarten, was durch das vorliegende Ergebnis bestätigt wird.

Das nur bei 4 von 12 Tieren unter "Laroxyl"-Applikation beobachtete aggressivere, motorisch unruhigere Verhalten könnte den Befund HOFFMEISTERS (1969) bestätigen, der ein "dysphorisches" Verhalten der Versuchstiere bei Anwendung tricyklischer Antidepressiva angibt. Einschränkend muß aber gesagt werden, daß auch eines der Leertiere (Kaninchen 7) im Verlauf der Versuchsserie zunehmend aggressiver wurde.

Im EEG bewirkte das Neuroleptikum "Haloperidol" etwas vermehrte Spindelbildungen in der Ableitung gegen den Temporalpol, die aber auch bei einem der Leertiere auftraten. Weitergehende Veränderungen fanden sich nicht. Damit läßt sich die in der Einleitung aufgeworfene Frage nach dem Einfluß von "Haloperidol" auf das Kaninchen-EEG eher im Sinn von ITIL et al. (1970) beantworten, die beim Menschen keinerlei EEG-Veränderungen nach niedrigen Dosierungen feststellen können.

Die tierexperimentellen Befunde, insbesondere das Auftreten langsamerer Frequenzen (MOLLER, 1964; SCARLATO und ROVETTA, 1960) können bei den hier angewandten niedrigen Dosierungen in keiner Weise bestätigt werden.

Das Auftreten, besonders der Gruppenbildungen, ist eher als ein Charakteristikum des Kaninchen-EEGs anzusehen, als ein Pharmakaeffekt (SCARLATO, ROVETTA ; 1960). Auch zeigte sich bei den angewandten Dosierungen keinerlei Kramfaktivität.

Auffällig bleibt die Lokalisation fraglicher Veränderungen in der gegen den Temporalpol vorgenommenen Ableitung II.

Die unter "Haloperidol"-Einfluß gelegentlich gefundene temporal betonte Spindelbildung könnte für eine unterschiedliche Reaktion der einzelnen Hirnregionen unter Psychopharmaka sprechen (siehe Frage 3 der Einleitung).

Eine Auswirkung des tricyklischen Antidepressivums (Amitriptyline) auf das Kaninchen-EEG bei den verwendeten Dosierungen muß verneint werden. Die angedeutete Amplitudenreduktion (Tabelle Ib) ist eher als eine Folge des Langzeitversuchs mit der entsprechenden Dauerimplantation anzusehen und findet sich auch für die Leertiere (Kaninchen 17, 18) nach 6 Wochen.

Somit können bei den hier verwandten durchschnittlichen klinischen Dosierungen insbesondere die Befunde von STILLE (1968) und DOYLE et al. (1968) nicht bestätigt werden.

Ohne eine frontale Elektrodenimplantation vorzunehmen, sind die frontal betonten β -Wellen (HOFFMEISTER, BENTE; 1965) nicht zu beobachten. Auch das Auftreten höherer Frequenzen, wie STILLE (1968) berichtet, ließ sich unter der angewandten Dosierung nicht feststellen. ITIL et al. (1970) weisen ausdrücklich darauf hin, daß sämtliche der angeschnittenen Fragen von den Dosierungen abhängig sind.

Das evozierte Potential (SEP) zeigte bei der Betrachtung keine sichere Amplitudenveränderung unter Psychopharmakaeinfluß (Frage 1 der Einleitung für das SEP). Auch die Abbildung (S. 23), die als repräsentativ gelten kann, zeigt keine wesentliche Veränderung der Amplitude.

Auf die Problematik der Auswertung von Amplitudenveränderungen gehen GOFF et al. (1966) in ihrer Arbeit über das somatosensorisch evozierte Potential des Menschen ein. Die mögliche Fehlerbreite wäre bei den gegebenen Auswertungsproblemen zu groß gewesen, daher blieb es bei einer Auswertung der Kurven im Vergleich zu den Ausgangswerten am Lichttisch.

Eine Amplitudenabnahme unter "Haloperidol"-Einfluß (SALETU, 1971) ist für das SEP des Kaninchens nicht zu bestätigen. Das Gleiche gilt für eine Amplitudenerhöhung unter Amitriptyline-Einfluß, die STILLE (1965) feststellt.

Auch die Frage 2 der Einleitung nach einer Qualitätsänderung der Einzelkomponenten (2. negativer Peak) des SEP, die SCHWARTZ und SHAGASS (1964) diskutieren, muß verneint werden.

Die nach Imipramine-Applikation von diesen Autoren beschriebene verstärkte zweite negative Antwort (Peak III der Abb. S.23) ließ sich für Amitriptyline beim Kaninchen nicht feststellen.

In der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich die entscheidende Veränderung in den Latenzwerten der SEP-Komponenten (Frage 3 der Einleitung), die außerdem über den verschiedenen Rindenzentren unterschiedliche Ausprägung zeigte.

Dabei ist auffällig, daß die Latenzverschiebungen am frühesten und am deutlichsten über der Temporalregion auftraten und daß auch die fraglichen Veränderungen im EEG bei der Serie "Haloperidol" über den temporalen Hirnregionen zu registrieren waren.

Vielleicht deuten diese teilweise übereinstimmenden Ergebnisse auf eine besondere Beeinflußbarkeit temporo-basal gelegener Hirnstrukturen unter Psychopharmaka hin.

In der Nähe der temporalen Ableitelektrode befinden sich: der Temporalpol, der Gyrus hippocampus und der Gyrus dentatus. Diese Regionen lassen sich sämtlich dem limbischen System zuordnen. Nach LONGO (1962) finden sich in der temporo-parietal-Region außerdem somatosensorische Assoziationszentren (II). Die limbischen Strukturen üben einen zumindest im Tierexperiment gesicherten Einfluß auf das Verhalten und die emotionale Reaktionsweise aus (DELGADO; PRIBRAM, 1967).

Pharmakologisch sind die der temporalen Ableitelektrode nahegelegenen Hirnsubstanzen des Zwischenhirns und des Hypothalamus besonders serotoninhaltig. Das hier verwendete Neuroleptikum "Haloperidol" kann teilweise mit Reserpin verglichen werden, von dem eine serotonin-freisetzende Wirkung angenommen wird (VALDMAN, 1967) . Beide erwähnten Psychopharmaka rufen außerdem die gleichen klinischen Nebenerscheinungen hervor.

Die von JANSSEN (1965) postulierte Hemmung adrenerger Transmittersubstanzen nach Neuroleptikaeinwirkung könnte die elektro-physiologischen Ergebnisse unter "Haloperidol"- Einfluß erklären. Nach Anwendung dieses Neuroleptikums waren die Latenzen des SEP geringgradig verlängert (nur für Peak I statistisch gesichert). Man könnte diesen Effekt als verzögerte Erregungsausbreitung in den cortiko-subcortikalen Synapsen deuten, wobei eventuell vorhandene Hemmechanismen verstärkt zur Auswirkung kommen, z.B. durch Hemmung der zentralen adrenergen Synapsen.

Jedoch wäre auch eine medikamentöse Hemmung der aktivierenden reticulären Systeme möglich (MORUZZI , MAGOUN; 1949), die ihrerseits auch auf den G. hippocampus des limbischen Systems einwirken (PARMEGGIANI, 1967).

Unter der Voraussetzung der Annahme, daß das EP mit thalamo-cortiko-thalamischen Erregungskreisen zu erklären ist (LANDAU,1967), müßte eine verlängerte Latenz eine Verzögerung dieses Ablaufs bedeuten.

Elektrophysiologisch hat das angewandte Thymoleptikum (Amitriptyline) die Latenzen der SEP-Peaks signifikant verkürzt, wobei sich dieser Effekt ebenfalls zuerst in der Ableitung gegen den Temporalpol feststellen ließ.

Dieser Befund könnte als Inhibition zentraler Hemmechanismen oder auch als Aktivierung z.B. der zentralen adrenergen Synapsen zu deuten sein.

Nach pharmakologischen Untersuchungen findet sich Noradrenalin überwiegend im Hypothalamus, aber auch in der Pons und im Myelencephalon (VALDMAN, 1967) .

ITIL et al. (1968, 1970) und auch STILLE (1968) vermuten aus ihren Befunden neben anticholinergen und sedierenden ebenfalls adrenerge Mechanismen für die Antidepressiva-Wirkung, welche die beschleunigte Erregungsausbreitung bewirken könnten.

Eine Verkürzung der Latenzen würde für eine Beschleunigung der thalamo-cortikalen Erregungsabläufe sprechen und möglicherweise gegen eine cortikale Hemmung, die STILLE (1965) aus seinen Befunden interpretiert.

Die vorliegende Veränderung der SEP-Latenzen bei nicht sicher veränderter Amplitude und auch der hier dargestellte Interpretationsversuch, könnten wie oben angedeutet, im Widerspruch zu anderen Autoren stehen.

Nach den Resultaten von SCHWARTZ und SHAGASS (1964) ist unter Imipramine-Einfluß beim gesunden Menschen eine verzögerte recoveryfunction des SEP nachzuweisen.

Bei der vorliegenden Versuchsanordnung waren die Latenzen des SEP bei Anwendung eines ähnlichen Thymoleptikums eindeutig verkürzt. Eine mögliche Inhibition cortikaler Hemmung könnte aber auch eine verzögerte Reizbeantwortung für den konditionierenden Stimulus beim Messen der RCF bedeuten.

Da die RCF nicht gleichzeitig untersucht wurde, bleibt die Frage offen, ob ihre Verzögerung und die verkürzten Latenzen nicht die gleiche diskutierte Erklärung haben.

Außerdem wäre zu bedenken, daß beide erwähnten Antidepressiva sich sowohl pharmakologisch, als auch in ihrer klinischen Indikation unterscheiden und daß sich tierexperimentelle Ergebnisse nicht unbedingt auf den Menschen übertragen lassen.

Da die einzelnen Hirnregionen zeitlich nicht gleichsinnig auf die Psychopharmaka reagierten (am deutlichsten in der Ableitung II gegen den Temporalpol), ist ein generell unspezifischer Einfluß auf die Synapsenübertragungszeit (ECCLES, 1961) für beide angewendeten Psychopharmaka unwahrscheinlich.

Aus den gleichen Gründen kann ein generell verändertes Membranverhalten nicht angenommen werden.

Das vorliegende Ergebnis spräche für eine unterschiedliche Beeinflußbarkeit von Membranen und Synapsen subcortikaler und möglicherweise auch cortikaler Strukturen unter Psychopharmakaeinfluß, die sogar mit klinisch-neurophysiologischen Untersuchungsmethoden anhand von Summenpotentialen wahrscheinlich wird.

Daß sich unter Psychopharmakaeinwirkung keine Änderung der NLG feststellen ließ, schließt einen peripheren Angriffspunkt weitgehend aus und bestätigt die Analogie zur Analgetikavirkweise, die wahrscheinlich auf einen zentralen Hemmechanismus zurückzuführen ist (VALDMAN, 1967).

Wie der Vergleich von Tabelle II mit Tabelle II a ergibt, lassen sich bei unterschiedlichen Wertmengen gleiche Resultate für die Standardabweichungen ermitteln. Die größeren Standardabweichungen der späteren Peaks korrelieren mit den Standardabweichungen, die CIGANEK(1969) beim optisch evozierten Potential des Menschen gefunden hat. Der Variabilitätskoeffizient (SACHS,1972) zeigt aber in seinen Schwankungen keine sichere Vergrößerungstendenz (Wertangaben siehe Tabelle II, letzte Spalte in Klammern).

Es ist trotz der größeren Standardabweichungen für die späteren Peaks der Schluß nicht zulässig, daß sich diese Werte nicht einer Standardnormalverteilung näherten oder daß sich die Evokationskurven der Einzeltiere bzw. der jeweiligen Versuchspersonen zueinander wie regellose Signale verhielten.

Aus den gleichen Gründen kann trotz größerer Standardabweichungen der späteren Peaks des evozierten Potentials und seiner beschriebenen Auswertungsunsicherheit die Verkürzung der Latenzen der Kurvenumkehrpunkte unter "Laroxyl" als statistisch gesichert gelten.

Die Mittelung kortikaler Reizantworten ergab bei der angewendeten Analysezeit mehrgipfelige Verteilungen (siehe Abb.), diese setzen sich nach statistischer Sicht aus mehreren Einzelkollektiven zusammen (HEGGST, 1967). Neurophysiologische Untersuchungen von BISHOP, BARTLEY(1931) und LANDAU (1967) bestätigen mit ihren unterschiedlichen Versuchs-

anordnungen bei verschiedenen Reizintensitäten, Einzelzell- oder Tiefenableitungen diese Interpretation aus statistischer Sicht und schließen auf unterschiedlich erregte Zellareale kortikaler oder tieferer Strukturen. Damit entspricht die unsichere Verwertbarkeit des kortikalen Potentials dem unterschiedlichen Erregungszustand der jeweils beteiligten anatomischen Strukturen, wie auch schon KORNMÜLLER (1937) aus der unterschiedlichen Spontanaktivität und den verschiedenartigen "Aktionsströmen" auf die verschiedene Cytoarchitektonik zurückschloß.

Wegen der großen Variabilität der erhaltenen Antwortpotentiale suchte der Autor einen neuen Auswertungsweg. Dabei fanden sich bei der Auswertung sämtlicher Kurvenumkehrpunkte- und nicht nur ihrer Maxima, -wobei besondere Steilheitsänderungen mitregistriert wurden, gewisse Regelmäßigkeiten in dem Auftreten der erhaltenen Werte, so daß Häufigkeitsverteilungen erstellt werden konnten, die unterschiedliche Ausprägungen (Beispiel im Auswertungsanhang) zeigten. Auf die Polarität wurde - abweichend von der bisher gebräuchlichen Methode der Auswertung evozierter Potentiale - keine Rücksicht genommen.

Auch diese zum Reizimpuls ausmeßbaren Latenzen wurden ausgewertet, um festzustellen, ob die angewendeten Psychopharmaka einen Einfluß auf die so gewonnenen Latenzzeiten ausüben. Wie bei der konventionellen Methode konnte teil-

weise eine gleichsinnige Verschiebung der Latenzzeiten gefunden werden. Diese hier erwähnte Methode, die Polaritätsfrage zu umgehen und auch feinere Kurvenschwankungen zu messen, wurde angeführt, um weitere Arbeitsziele anzudeuten.

Eine weitere Aussage wäre durch zu erstellende Intervallhistogramme im Vergleich zur konventionellen Auswertung bei einer größeren Versuchsreihe möglich.

Das im Auswertungsanhang abgebildete Verteilungsdiagramm eines einzelnen Versuchstiers, das hier nur als Muster abgebildet wurde, zeigt neben der erheblichen Streuung aller Werte für die als Beispiel gewählten frühesten Latenzen die unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen der Latenzen zwischen der praecentral-centralen Ableitung I und der centro-temporalen Ableitung II .

Danach wäre die cortikale Antwort über den verschiedenen Rindenregionen nicht so sehr durch die Unterschiede der jeweiligen absoluten Latenzen des EP gekennzeichnet als vielmehr durch die Häufigkeit des Auftretens dieser Werte über den verschiedenen Rindenregionen.

V. Zusammenfassung:

Nach intramuskulärer Applikation eines Neuroleptikums (Haloperidol-Janssen) und eines Thymoleptikums (Laroxyl-H. La Roche) für die Dauer von 6 Wochen wurden zwei Gruppen von Kaninchen und eine Leerversuchsgruppe hinsichtlich ihrer klinischen Erscheinungen, des EEG, des somatosensorisch evozierten kortikalen Potentials und der peripheren Nervenleitungsgeschwindigkeiten untersucht.

Dabei fanden sich folgende Ergebnisse:

1) Klinische Untersuchungen

Von zwölf mit Laroxyl behandelten Tieren zeigten nur vier im Verlauf der Behandlung aggressiveres oder motorisch unruhigeres Verhalten. Sichere neurologische Ausfälle traten nicht auf.

2) Im EEG der Kaninchen wurden nach Pharmakaaanwendung

nur in den temporalen Ableitungen gelegentlich Spindelbildungen beobachtet, die jedoch auch bei einem der Leerversuchstiere vorkamen. Diese Veränderungen fanden sich bei nur 6 von 33 Ableitungen der Serie "Haloperidol".

3) Das somatosensorisch evozierte kortikale Antwortpotential

wies nach Anwendung des Thymoleptikums signifikante Tendenzen zur Verkürzung der Latenzzeiten auf. Die Amplitudenhöhe wurde nicht sicher beeinflusst. Beim angewendeten Neuroleptikum zeigte

sich nur eine unsichere Tendenz zur Verlängerung der Latenzzeit des ersten Peaks. Aus diesen Ergebnissen deutet sich eine Anwendungsmöglichkeit der genannten Untersuchungsmethode bei der Differenzierung psychotroper Substanzen an.

4) Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit

zeigte nach Psychopharmakaaanwendung keine Veränderung. Die gefundenen Werte lagen bei 40 m/sec und zeigten eine hohe Standardabweichung. Ein peripherer Angriffspunkt der Psychopharmakawirkung ist daher nicht wahrscheinlich.

LEGENDE

EEG-Auswertung zu Tabelle I a und I b

I a : 1-17 ab 24 Stunden unter Haloperidolapplikation
7, 18, 19 "Leertiere" - (nicht mit Pharmaka behandelt)

I b : 50-61 ab 24 Stunden unter Laroxylapplikation

In den Rechtecken der Tabellen I a und I b sind die jeweiligen EEG Befunde der Ableitezeitpunkte mit folgenden Symbolen umschrieben:

1. Zeile: Auswertung der Grundfrequenz in c/sec (Hz)
(()) Werte in Klammern - seltener auftretende Frequenzen
 β = beta-Frequenzen
2. Zeile: Spannungsproduktion in μV (=größer) =kleiner
3. u. 4. Zeile: -) Richtung der angedeuteten Seitenbetonung - rechts
(-? Richtung fraglicher Seitenbetonungen - links
-)t besonders gegen temporal
-) + rechtsseitige Seitenbetonung ist deutlich ausgeprägt
' Symbol für paroxysmale Aktivierungen
g Symbol für Gruppenbildungen (g) nur angedeutet vorhanden
s Symbol für Spindelbildungen

Dabei bedeuten: + = Verstärkt t = besonders gegen temporal
Ø = keine Besonderheiten, regelmäßiger Ablauf
* = siehe Auswertungsprotokolle

EEG- und Beobachtungs-

Auswertungsprotokolle

Serie I a (Haloperidol ab 2. Leerwert)

Kan. 1	24 Stunden	Verhalten unverändert - neurolog. O.B.; im EEG fragliche Li.Betonung und gegen temporal angedeutet steilere Abläufe und Spindelbildung,
	1 Woche	bei unverändertem Verhalten; im EEG verstärkte Auffälligkeiten im Vergleich zum Vorbefund,
	3 Wochen	bei unverändertem Verhalten; im EEG eher vermehrt Gruppenbildungen vermehrt gegen temporal,
	6 Wochen	unverändertes Verhalten; im EEG: regelmäßigerer Ablauf.
Kan. 3	3 Wochen	Tier erscheint apathischer; dabei ist das EEG vermehrt von trägeren Frequenzen durchsetzt und zeigt Gruppenbildungen.

- Kan. 6 1. Leerwert Tier ist äußerlich unauffällig;- im EEG deutliche Seitendifferenzen und Vergleichsweise Frequenzerniedrigung - AV? -
Im weiteren Verlauf deutliche Besserung.
- Kan. 11 1 Woche Bei äußerlich völlig unauffälligem Tier waren in den Vor-EEG's vermehrt Spindeldbildungen registriert, die jetzt nicht mehr zur Aufzeichnung kommen - normalisierter Befund?
- Kan. 14 6 Wochen Tier erscheint passiver; im EEG deutliche Frequenzerniedrigung und Linksherd.
- Kan. 17 1. Leerwert EEG:
bei vermehrt trägeren Frequenzen - Allgemeinveränderung?
2. Leerwert Keine Allgemeinveränderung, aber Herdbefund erscheint deutlicher.
- 24 Stunden deutliche Besserung
- 1 Woche Tier ist aggressiv; das EEG zeigt sonst keine weiteren Auffälligkeiten,

Kan. 18	2. Leerwert	grob neurolog. unauffällig; im EEG: Allgemeinveränderung?
	24 Stunden	Keine Allgemeinveränderung; Besserung.
	1 Woche	Tier im Verhalten unverändert - aber etwas eitriges Sekret re.- im EEG ent- spricht dem eine unauffällige Spindel- aktivierung. Im weiteren Verlauf Besserung.

Kan. 19	2. Leerwert	Bei äußerlich völlig unauffälligem Tier sind im EEG wieder vermehrt Gruppen- bildungen zu verzeichnen. Im Vergleich zum Vorbefund eher leicht reduzierte Spannungsproduktion.
---------	-------------	---

Serie I b (Laroxyl ab 2. Leerwert - nach 24 Stunden)

Kan. 51	1 Woche	Unauffälliges Verhalten; im EEG gruppenför- mige Aktivierung von β -Spindeln, dabei auch Zwischenwellenpassagen.
---------	---------	--

Kan. 52	24 Stunden	Tier wirkt somnolent - eitriges Sekret re. temporal? im EEG: beginnender re.- Herd?
	1 Woche	Tier ist aggressiv; im EEG Rechtsherd etwas deutlicher, vermehrt niedere Frequenzen.

Kan.53	24 Stunden	Tier äußerlich unauffällig; im EEG geringer temporaler Herd. Im weiteren Verlauf leichte Frequenzerniedrigung und Gruppenbildungen.
Kan.54	1. Leerwert	Tier äußerlich unauffällig; im EEG deutlich vermehrt träge Frequenzen und möglicher Herd - Allgemeinveränderung?
	24 Stunden	Tier ist aggressiv, im EEG fast ausschließlich Gruppen spannungsaktiver träger Frequenzen - deutliche Allgemeinveränderung.
	1 Woche	Tier jetzt ruhiger; im EEG deutliche Besserung zum Vorbefund,
	3 Wochen	leicht vermehrte Abwehr; aggressiveres Verhalten; im EEG gehäufte steile Abläufe,
	6 Wochen	Tier unauffällig; im EEG nur fragliche Herdschädigung.
Kan. 55	2. Leerwert	Äußerlich unauffällig; im EEG Verschlechterung zum Vorbefund; Spannungsaktivierte Abläufe und Herdbefund,
	24 Stunden	keine Verhaltensänderung, im EEG paroxymalaktivierte Gruppen mit leichter Rechtsbetonung,
	1 Woche	unauffällig; EEG-Befund gebessert,
	3 Wochen	unauffällig; im EEG Herdschädigung wahrscheinlich rechts parietal,

	6 Wochen	unauffälliges Verhalten; im EEG Herdbefund deutlich gebessert.
Kan. 56	2. Leerwert	Verhalten unauffällig, im EEG steile Abläufe, spannungsaktivierte Gruppen,
	24 Stunden	äußerlich unverändert, im EEG Besserung zum Vorbefund? - weniger ausgeprägte Gruppenbildung,
	1 Woche	unauffälliges Tier, im EEG jetzt deutlicher Rechts-Herd -
Kan. 57	24 Stunden	Tier unauffällig, im EEG auffällige Gruppenbildung träger Frequenzen,
	6 Wochen	keine Verhaltensänderung, im EEG teilweise synchroner Ablauf hochspannungsaktiver Gruppen.
Kan. 58	1 Woche	Verhalten unverändert, im EEG bei Artefaktstörungen fragliche Seitendifferenzen.
Kan. 59	24 Stunden	Rechte Hinterpfote wird nicht mitbewegt - EEG: keine sichere Seitendifferenz,

Kan. 59	3 Wochen	massive Abwehr bei seitengleichen Bewegungen (eitriges Sekret re. temporal); im EEG leichte Rechtsbetonung, etwas vermehrt trägere Frequenzen - kein sicher pathologisches EEG.
Kan. 60	3 Wochen	Äußerlich unverändert, im EEG gegen temporal steilere Abläufe,
	6 Wochen	unverändertes Verhalten; im EEG etwas vermehrt trägere Frequenzen.

PEAKLATENZEN S o m a t o - S e n s o r i s c h Evozierter Potentiale
(25 Kaninchen-ca. 400 Meßwerte pro Peak-125 msec Analysezeit)

P E A K	Einzelwerte (in msec)		Mittelwert ($\bar{x}$)	Standardabweichung Standardabw. MW ($\bar{x}$)	Sig. T=1,8
	niedrig	hoch			
I	170	215	186	153	031 (11.5)
	149	209	179	14	028 (11.2) Sig. T=1,8
II	249	362	303	307	063 (10.1)
	221	374	283	398	089 (14.1) Sig. T=1,9
III	323	466	422	336	073 (7.96)
	269	457	391	422	086 (10.74) Sig. T=2,7
IV	370	587	494	573	128 (11.6)
	388	568	518	498	114 (9.61) Sig. T=1,4

Gipfel	Einzelwerte		Mittelwerte individ.		$\bar{x}$ gesamt		Wellendauer	
	niedr.	höchst.	Diff.	niedr.	höchst.	Diff.	einz.	total
I	17.0	23.0	6.0	18.5	21.7	3.2	19.9 (1.2)	
II	25.0	45.0	20.0	27.3	40.1	12.8	33.9 (4.4)	22.5
III	36.5	50.5	14.0	37.7	48.9	10.8	42.4 (3.3)	19.7
IV	41.5	67.5	26.0	47.1	61.2	14.1	53.6 (4.4)	32.8
V	64.0	90.5	26.5	65.9	81.2	15.3	75.2 (5.9)	39.4
VI	78.5	107.0	28.5	83.9	98.4	14.5	93.0 (7.3)	

73.1

N: Gipfel I=15.4/II=17.2/III=16.2/IV=17.1/V=16.1/VI=13.1 Messung.

MITTELWERTE der relativen Abweichungen $\frac{d\bar{P}}{\bar{P}} = \frac{\sum dP}{\sum n \cdot \bar{P}} = \frac{P1 - \bar{P}1}{n \cdot \bar{P}1}$

(Serie-Haloperidol-10 Tiere in Klammern 3 Leertiers)

Tabelle III

	PI		PII		PIII		PIV	
	dP	Standardabw. dP	dP	Standardabw. dP	dP	Standardabw. dP	dP	Standardabw. dP
Leerwert I	-0.03 (-0.06)	0.03 (0.04)	+0.01 (-0.03)	0.02 (0.01)	+0.01 (-0.04)	0.04 (0.04)	+0.002 (+0.01)	0.03 (0.03)
II	-0.03 (-0.01)	0.03 (0.05)	+0.002 (+0.002)	0.03 (0.01)	-0.01 (-0.05)	0.03 (0.01)	-0.02 (-0.04)	0.03 (0.02)
Leerwert II	+0.03 (+0.06)	0.03 (0.04)	-0.01 (+0.03)	0.02 (0.01)	-0.01 (+0.04)	0.04 (0.04)	-0.002 (-0.01)	0.03 (0.03)
II	+0.03 (+0.01)	0.03 (0.05)	-0.002 (-0.002)	0.03 (0.01)	+0.01 (+0.05)	0.03 (0.01)	+0.02 (+0.04)	0.03 (0.02)
24 Stunden I	+0.01 (+0.02)	0.05 (0.06)	+0.01 (+0.04)	0.05 (0.07)	+0.03 (+0.02)	0.04 (0.05)	+0.02 (+0.02)	0.04 (0.09)
II	+0.06 (+0.02)	0.12 (0.02)	+0.04 (+0.05)	0.09 (0.02)	+0.04 (+0.05)	0.08 (0.01)	+0.05 (+0.05)	0.06 (0.04)
1 Woche I	+0.002 (+0.003)	0.07 (0.02)	-0.01 (+0.004)	0.09 (0.02)	-0.02 (-0.05)	0.05 (0.03)	-0.01 (+0.004)	0.05 (0.02)
II	+0.05 (+0.06)	0.08 (0.03)	+0.02 (+0.03)	0.09 (0.02)	+0.02 (-0.08)	0.07 (0.03)	+0.005 (+0.01)	0.06 (0.05)
3 Wochen I	-0.001 (-0.04)	0.05 (0.05)	-0.02 (+0.02)	0.07 (0.08)	-0.02 (-0.09)	0.04 (-)	-0.03 (+0.03)	0.07 (0.12)
II	+0.05 (+0.03)	0.11 (0.15)	+0.02 (+0.04)	0.05 (0.05)	+0.05 (+0.01)	0.09 (0.07)	+0.01 (+0.003)	0.05 (0.09)
6 Wochen I	+0.06 (-0.01)	0.05 (0.07)	-0.03 (+0.04)	0.06 (0.1)	+0.01 (+0.03)	0.1 (0.11)	-0.06 (+0.01)	0.05 (0.1)
II	+0.02 (+0.05)	0.06 (0.03)	+0.1 (-0.02)	0.15 (0.06)	+0.01 (-0.05)	0.06 (0.02)	-0.06 (+0.06)	0.03 (0.12)

(Serie-Laroxyl-12 Tiere)

	PII				PIII				PIV	
	$\overline{dP}$	Standardabw.	$\overline{dP}$	Standardabw.	$\overline{dP}$	Standardabw.	$\overline{dP}$	Standardabw.	$\overline{dP}$	Standardabw.
Leerwert I Abl. I	+0.021	0.035	+0.002	0.03	+0.006	0.03	+0.002	0.02	+0.002	0.02
	+0.006	0.04	-0.007	0.03	+0.007	0.02	+0.002	0.02	+0.002	0.02
Leerwert II	-0.021	0.035	-0.002	0.03	-0.006	0.03	-0.002	0.02	-0.002	0.02
	-0.006	0.04	+0.007	0.03	-0.007	0.02	-0.002	0.02	-0.002	0.02
24 Stunden	-0.02	0.07	-0.03	0.09	-0.03	0.07	-0.012	0.04	-0.012	0.04
	-0.16	0.28	-0.14	0.26	-0.05	0.06	-0.05	0.05	-0.05	0.05
1 Woche	-0.03	0.06	-0.03	0.06	-0.03	0.03	-0.03	0.03	-0.03	0.03
	-0.004	0.07	+0.01	0.08	-0.03	0.07	-0.03	0.07	-0.03	0.07
3 Wochen	-0.16	0.34	-0.06	0.07	-0.04	0.05	-0.04	0.05	-0.04	0.05
	-0.03	0.05	-0.02	0.08	-0.05	0.07	-0.04	0.06	-0.04	0.06
6 Wochen	-0.05	0.05	-0.001	0.05	-0.03	0.07	-0.02	0.02	-0.02	0.02
	-0.04	0.08	-0.05	0.08	-0.03	0.04	-0.07	0.07	-0.07	0.07

insgesamt: **397** (min. 38.4 max. 58.8) m/sec **Standardabw. (MW) : 29**

	<u>NLG</u> (Laroxyl)	Standardabweichung (rel. Abw. zum Leerw.)	<u>NLG</u> (Haloperidol)	Standardabweichung (rel. Abw. zum Leerwert)
Leerwerte (L/H+3Leertie- re)	41.3	3.6	38.4	4.6
24 Stunden	41.9	3.7 (+0.02)	35.2	4.5 (-0.09)
1 Woche	41.0	3.3 (-0.01)	39.7	8.5 (+0.04)
3 Wochen	40.2	3.2 (-0.03)	38.9	7.1 (+0.01)
6 Wochen	42.4	4.6	40.3	4.5

50%

rel.
Häufigkeit
 $x/n \cdot 100$

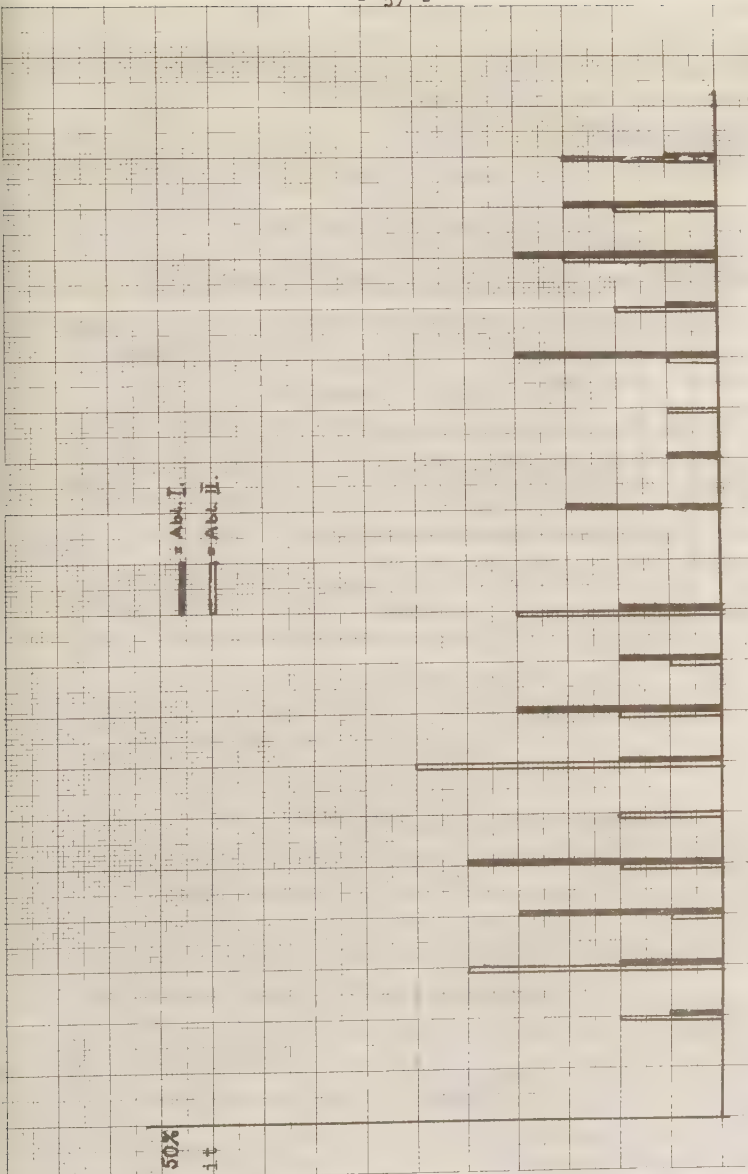
— = Abt. I.
— = Abt. II.

20 msec

15

10

Häufigkeitsverteilungsmuster (Hae. 60:n=20)
aller Werte zwischen 10 bis 20 msec über 6 Wochen



VIII. Literaturverzeichnis

- Assael, M. The visual evoked potential in manic-
depressive psychosis.
6.Int.Congr.EEG.clin.Neurophysiol.
Vienna 1965,EEG 179(1965)
- Bartley,S.H.,and
Bishop,G.H. The cortical response to stimulation of
the optic nerve in rabbits.
Amer.J.Physiol. 103,159-173(1933)
- Bergamasco,B. Modification of cortical responsiveness
in humans induces by drugs acting on the
central nervous system.
EEG clin.Neurophysiol. 23,191(1967)
- Bergamini,L. and
Bergamasco,B. Possibility of the clinical use of the
sensory evoked potentials transcranially
recorded in man.
The evoked potentials (Eds.Cobb and Moru-
cutti),Amsterdam,Elsevier ,28-41 (1967)
- Berger,H. Das Elektrenkephalogram des Menschen.
Acta Nova Leopoldina,Halle(Saale) (1938)
- Broughton,R.,Meier-
Ewert,K.-H. and Ebe,M. Visual and somato-sensory evoked potentials
of photosensitive epileptic subjects
during wakefulness,sleep and following
i.v. diazepam (Valium).
EEG clin.Neurophysiol. 21,619-623 (1966)
- Buchthal,F. and
Rosenfalck,A. Evoked action potentials and conduction
velocity in human sensory nerves.
Brain Res. 3,1-122 (1966)
- Ciganek,L. The effect of Largactil on the electro-
encephalographic response evoked potential
to light stimulus in man.
EEG clin.Neurophysiol. 11,65-71 (1959)

- Ciganek, L. Variability of the human optical evoked potential: normative data.
EEG clin. Neurophysiol. 27, 36-42 (1969)
- Delgado, J., M., R. Limbic system and free behavior.
Structure and function of the limbic system.
Progr. Brain Res. 27, 318-336 (1967)
- Doyle, C., Shimizu, A. Effects of chronic administration of
and Himwich, H. E. psychoactive drugs on EEG arousal in rabbit.
Int. J. Neuropharmacol. 7, 87-95 (1968)
- Eccles, J. C. Interpretation of the action potentials
in the cerebral cortex.
EEG clin. Neurophysiol. 3, 449-464 (1951)
- Eccles, J. C. The mechanism of synaptic transmission.
Ergebn. Physiol. 51, 299-430 (1961)
- Eichler, W. Über die Ableitung der Aktionspotentiale
von menschlichen Nerven in situ.
Zeitschr. Biol. 98, 182-214 (1937)
- Frühstorfer, H. and Human vigilance and auditory evoked
Bergström, R. M. responses.
EEG clin. Neurophysiol. 27, 346-355 (1969)
- Gasser, H. S. and The role played by the sizes of the con-
Erlanger, J. stituent fibers of a nerve trunk in deter-
mining the form of its action potential
wave.
Amer. J. Physiol. 80, 522-547 (1927)
- Gibbs, F. A. and Gibbs, Atlas of Electroencephalography. Vol. I/III
E. Addison-Wesley Publ. Comp. (USA) (1958)
- Giblin, D. R. Somato-sensory evoked potentials in healthy
subjects and in patients with lesions of
the nervous system.
Sensory Evoked Responses (Ed. Katzman).
Ann. N. Y. Acad. Sc. 112, 93-143 (1964)

- Götte, J. Vergleichende Untersuchungen über Somato-Sensorisch Evozierte Potentiale, EEG und periphere motorische Nervenleitgeschwindigkeiten an Patienten einer Intensiv-Station.
Inaug.Diss. Med. Fak. FU, Berlin (1970)
- Götte, J., Kubicki, St., II. Untersuchungen an Patienten einer Reanikühn, K. und Stölzel, R. mationsstation.
EEG-EMG 4, 86-97 (1973)
- Goff, W.R., Allison, T., Cerebral somatosensory responses evokedShapiro, A. and Rosner, during sleep in man.
B.S. EEG clin. Neurophysiol. 21, 1-9 (1966)
- Grundfest, H. The theoretical basis of central actionof drugs.
3. Congr. CINP, 1964
Neuropsychopharmacology 3, 245-255 (1964)
- Helmholtz, H. von Messungen über den zeitlichen Verlauf vonZuckungen animalischer Muskeln und Fortpflanzungsgeschwindigkeit in den Nerven.
Joh. Müller's Arch. Anat. 276-364 (1850)
- Hengst, M. Mathematische Statistik.
Bibliogr. Inst., Mannheim 42/42a (1967)
- Herz, A. Central cholinolytic activity and antidepressive effect.
4. Congr. CINP, 1965
Neuropsychopharmacology 4, 402-404 (1965)
- Hoffmeister, F. Methodische Probleme der Psychopharmakologie dargestellt am Beispiel der Antidepressiva.
Arzneimittelforschung 19, 808-810 (1969)
- Hoffmeister, F. und Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Psychopharmaka auf das EEG vonBente, D. Mensch und Tier.
4. Congr. CINP, 1965
Neuropsychopharmacology 4, 386-391 (1965)

- Hopf, H.C. Effect of Diphenylhydantoin on peripheral nerves in man.
EEG clin. Neurophysiol. 25, 393-416 (1968)
- Itil, T. Elektroencephalographische Befunde zur Klassifikation neuro- und thymoleptischer Medikamente.
Med. exp. 5, 347-363 (1961)
- Itil, T. and Fink, M. EEG and behavioral aspects of the interaction of anticholinergic hallucinogens with central active compounds.
Progr. Brain Res. 28, 149-168 (1968)
- Itil, P., Gannon, P., Hsu, W. and Klingenberg, H. Digital computer analyzed sleep and resting EEG during Haloperidol treatment.
Amer. J. Psychiat. 127, 462-471 (1970)
- Janssen, P.A. Pharmacological aspects.
4. Congr. CINP, 1965
Neuropsychopharmacology 4, 151-159 (1965)
- Jung, R. Allgemeine Neurophysiologie.
Handbuch der Inneren Medizin, Springer Band IV, 24-51 (1953)
- Karczmar, A.G. Neurophysiological, behavioral and neurochemical correlates of the central cholinergic synapses.
7. Congr. CINP, 1970
Advances in Neuropsychopharmacology 455-480 (1971)
- Karnahl, Th., Benning, C.D. und Stange, G. Akustisch evozierte, aus dem EEG gemittelte Potentiale beim Erwachsenen unter dem Einfluß von Sedativa und Psychopharmaka.
Dtsch. Med. Wschr. 97, 1102-1103 (1972)
- Kielholz, P. and Poeldinger, W. Pharmacotherapy of endogenous depression.
Comp. Psychiat. 3, 179-186 (1968)

- Klee, M.R. Unterschiedliche Erregungs- und Hemmungs-
phänomene an Nervenzellen der motorischen
Hirnrinde der Katze und ihre Beziehung
zum Electroencephalogramm.
Inaug.Diss.Med.Fak. FU, Berlin (1966)
- Kornmüller, W. Die Bioelektrischen Erscheinungen der Hirn-
rindenfelder.
G.Thieme, Leipzig (1937)
- Krause, W. Die Anatomie des Kaninchens in topographi-
scher und operativer Rücksicht.
Engelmann, Leipzig (1884)
- Kubicki, St., Rieger, H., Elektroenzephalographische Befunde bei
Busse, G. und Barckow, schweren Schlafmittelvergiftungen.
D. EEG-EMG 1, 80-93 (1970)
- Kubicki, St., Stölzel, Exzitatorische und inhibitorische Phänomene
R., Otten, I. und Haas, J. am Zentralnervensystem verursacht durch
Fentanyl.
Neue Klinische Aspekte der Neuroleptanal-
gesie
Schattauer, Stuttgart, N.Y. 21-30 (1970)
- Landau, W.S. Evoked potentials.
Neuroscience.
Rockefeller Univers.Press 469-482 (1967)
- Lehmann, H.E., Ban, T.A., The effects of Haloperidol on acute schizo-
Matthews, V. and Gracia- phrenic patients.
Rill, T. The Butyrophenones in Psychiatry.
Quebec Psychopharmacol.Res.Ass.77-88(1964)
- Longo, V.G. Rabbit Brain Research II.
Electroencephalographic Atlas of Pharmaco-
logical Research.
Elvesier, Amsterdam (1962)
- Mandell, H.G. and Psychochemical research studies in man.
Spooner, Ch.E. Science 162 II ,1442-1453 (1968)

- Moruzzi, G. and Magoun, H.W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG.
EEG clin. Neurophysiol. 1, 455-473 (1949)
- Müller, H.F. and Warnes, H. Electrophysiological effects of Butyrophe-
none drugs.
Quebec Psychopharmacol. Res. Ass. 29-37 (1964)
- Parmeggiani, P.L. On the functional significance of the hip-
pocampal Theta-Rhythm.
Structure and function of the limbic system.
Progr. Brain Res. 27, 413-441 (1967)
- Pribram, K.H. The limbic system, efferent control of
neuronal inhibition and behavior.
Structure and function of the limbic system.
Progr. Brain Res. 27, 318-336 (1967)
- Sachs, L. Statistische Auswertungsmethoden.
Springer, Berlin, N.Y. 49-67, 230-238 (1972)
- Saletu, B., Saletu, M., Itil, T. and Hsu, W. Changes in somatosensory evoked potentials
during Fluphenazine treatment.
Pharmakopsychiatrie Neuro-Psychopharmako-
logie 4, 158-168 (1971)
- Scarlato, G. and Rovetta, T. Observation préliminaires sur l'effet thé-
rapeutique du Haloperidol et sur ses effets
électroencéphalographiques chez le lapin.
Act. neurol. belg. 60, 117-122 (1960)
- Schäfer, J. und Kubicki, St. Über eine vereinfachte Methode epiduraler
Ableitung im Tierversuch unter Berücksichti-
gung histopathologischer Untersuchungen.
Ztschr. ges. exp. Med. 127, 22-29 (1965)
- Schildkraut, J.J., Kopin, I.J., Schanberg, S.M. and Durell, J. Norepinephrine metabolism and psychoactive
drugs in endogenous depression.
Pharmakopsychiatrie Neuro-Psychopharmako-
logie 1, 69-91 (1968)

- Schwartz,M. and Shagass,Ch. Recovery functions of human somatosensory and visual evoked potentials . Evoked potential studies in psychiatric patients. Sensory evoked potentials in man.(Ed.Katzman)
Ann.N.Y.Ac.Sc. 112,510-525,526-542 (1964)
- Schwartz,M.,Shagass, Ch.,Bittle,R. and Flapan,M. Dose related effects of Pentobarbital on somatosensory evoked responses and recovery cycles.
EEG clin.Neurophysiol. 14,898-903 (1962)
- Stille,G. Pharmacological and clinical action of antidepressive drugs.
4.Congr.CINP,1965
Neuropsychopharmacology 4,211-214 (1965)
- Stille,G. Pharmacological investigation of antidepressant compounds.
Pharmakopsychiatrie Neuro-Psychopharmakologie 1,92-106 (1968)
- Stille,G und Hippus,H. Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika.
Pharmakopsychiatrie Neuro-Psychopharmakologie 4,182-191 (1971)
- Stille,G,Lauener,H., Eichenberger,E.,Matussek,N. and Poeldinger, W. Observations concerning adrenergic functions and antidepressant activity.
Pharmakopsychiatrie Neuro-Psychopharmakologie 1,123-135 (1968)
- Valdman,A.V. Pharmacology of the brain.
Pharmacology and physiology of the reticular formation.
Progr.Brain Res. 20,1-92 (1967)

Lebenslauf

Am 16. Oktober 1939 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. med. Hermann Greve und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Cornils, in Hamburg geboren. Von 1946-1950 besuchte ich die Volksschule in Buxtehude und am gleichen Ort von 1950-1959 die Oberschule. Hier bestand ich 1959 die Reifeprüfung. Ab 1959 studierte ich anfangs in Tübingen und dann in Saarbrücken, bzw. Homburg/Saar Humanmedizin. In Homburg/Saar legte ich auch die ärztliche Vorprüfung 1961 ab.

Im weiteren studierte ich an der Universität Hamburg und an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich das medizinische Staatsexamen 1965.

Nach meiner Medizinalassistentenzeit, während der ich mir bereits an der Landesnervenklinik Berlin erste Fachkenntnisse erwarb, erhielt ich 1968 die Approbation.

1968 begann ich meine Facharztausbildung als Neurologe und Psychiater am Städtischen Krankenhaus Neukölln von Berlin.

1969-1971 setzte ich diese Ausbildung in der Neurologisch-Psychiatrischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit von Berlin fort.

1971-1973 arbeitete ich mit kurzer Unterbrechung an der Neurochirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln von Berlin.

1972 wurde ich Ordentliches Mitglied der Deutschen EEG-Gesellschaft.

1973 erhielt ich die Facharztanerkennung als Facharzt für Nerven- und Gemütskrankheiten.

Im April 1974 erhielt ich einen Teilzeitdozentenauftrag am PFH (Erzieherfachschule). Ab Juni 1974 übernahm ich die ärztliche Betreuung eines Integrationsmodells für behinderte Kinder (s. Veröffentlichung des Therapie-Zentrums Friedenau), erhielt eine neuro-pädiatrische Zusatzausbildung bei Frau Dr. Flehmig (WOI-Hamburg) und begann im WS 74/75 eine Fachausbildung zum Verhaltens-Therapeuten (TU-GVT).

